

18.11.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 1 7 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 8 6 5 8 2  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 3 8 6 5 8 2 ]

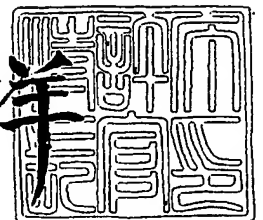
出      願      人            旭化成メディカル株式会社  
Applicant(s):



2 0 0 5 年   1 月   6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 7 6 2

【書類名】 特許願  
【整理番号】 X1031279  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 B01D 69/08  
A61M 1/18

【発明者】  
【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 4 丁目 3 4 0 0 番地 1 旭メディカル株式会社  
内  
【氏名】 加藤 将基

【発明者】  
【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 4 丁目 3 4 0 0 番地 1 旭メディカル株式会社  
内  
【氏名】 福家 正哉

【特許出願人】  
【識別番号】 000116806  
【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100090941  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】  
【識別番号】 100076244  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 藤野 清規

【選任した代理人】  
【識別番号】 100113837  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】  
【識別番号】 100127421  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 後藤 さなえ

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 014834  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜であって、

- (a) 重量平均分子量 4 万のポリビニルピロリドン水溶液を用いた濾過試験において、ポリビニルピロリドンの篩係数が 45 % 以上である
- (b) 牛血清を用いた濾過試験において、アルブミンの篩係数が 0.6 % 以下で、且つ、中空糸膜への蛋白吸着量が  $65 \text{ mg/m}^2$  以下である
- (c) 中空糸膜の破断強度が  $60 \text{ kg/cm}^2$  以上で、伸度が 60 % 以上であることを特徴とする中空糸膜。

**【請求項 2】**

- (d) 緻密層の厚さが  $1 \sim 5 \mu\text{m}$  である
  - (e) 中空糸膜中のポリビニルピロリドン濃度が 3 ~ 5 重量% である
- 請求項 1 に記載の中空糸膜。

**【請求項 3】**

疎水性高分子がポリスルホン系樹脂、親水性高分子がポリビニルピロリドンである請求項 1 または 2 に記載の中空糸膜。

**【請求項 4】**

クリンプ形状が付与されている請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の中空糸膜。

**【請求項 5】**

- (a) 疎水性高分子と親水性高分子及び溶剤を含む紡糸原液を中空内液とともに紡口から吐出する工程
  - (b) 吐出した原液を凝固させる工程
  - (c) 凝固した中空糸膜を乾燥する工程
- を含む中空糸膜の製造方法において、
- (d) 紡糸原液中の P S f に対する P V P の混合比率が 0.2 ~ 0.5 であること
  - (e) 紡口から吐出された中空糸膜が落下する落下部の、溶剤ガス濃度が  $150 \text{ ppm}$  以上  $1000 \text{ ppm}$  以下、温度が  $30 \sim 80^\circ\text{C}$ 、湿度が 40 ~ 60 % であること
  - (g) 凝固浴温度が  $80^\circ\text{C}$  以上  $100^\circ\text{C}$  以下であること
- を特徴とする中空糸膜の製造方法。

**【請求項 6】**

紡糸から乾燥までの工程において、中空糸一本にかかるテンションを 2.5 g 未満とする請求項 5 に記載の中空糸膜の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】中空糸膜及びその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は血液人工透析の際に用いられる中空糸膜及びその製造方法に関する。

【技術背景】

【0002】

従来、血液浄化用の中空糸膜として、セルロース系、セルロースアセテート系、ポリアミド系、ポリアクリロニトリル系などのポリマーを主体とする膜素材が使用されてきたが、近年では、生体適合性にすぐれ、分子量分画性にも優れたポリスルホン系の中空糸膜が急速に普及してきた。そして、血液浄化用のポリスルホン系中空糸膜の製造方法については数多くの技術が知られており、例えば、特許文献1～4に記載されている。

【0003】

特許文献1には、膜内表面近傍の緻密層に親水性高分子を集中させ、膜の透過のバランスを改善し、高い透水性を有するにもかかわらず蛋白のリークが少ない膜を開示している。しかし、本文献の詳細な説明中、段落〔0062〕にアルブミンを透過しないとはアルブミンの透過率が5%以下であると定義してある通り、アルブミンのリークに対し、満足のいくものではない。また、透水性に対してアルブミンのリークが少ないという、孔径が小さければ達成できる程度の記述に留まり、本発明の様に低分子蛋白の透過率が高く、アルブミンの除去量が極めて少ない高分画性透析膜とは課題解決手段が基本的に異なり、これらに対する記述も示唆もない。一方、血液浄化用の中空糸膜を製造する上で、中空糸膜の破断強度及び伸度は、使用中の血液のリークの危険性という観点で非常に重要な物性であるにも関わらず、特許文献1には中空糸膜の破断強度及び伸度に対する記述も示唆もない。

【0004】

特許文献2には、ポリスルホン、ポリビニルピロリドンからなる非対称微孔性中空繊維とその製法に関する記述がなされているが、一般的な性能の記述に終始し、本発明の様に低分子蛋白の透過率が高く、アルブミンの除去量が極めて少ない高分画性透析膜については記述も示唆もない。一方、中空糸膜の破断強度及び伸度に対しては、「中空繊維の機械的強さ」という表現で記述されているが、本願のように紡糸工程中に中空糸膜にかかるテンションが中空糸膜の破断強度及び伸度に影響を及ぼすことに関しては記述も示唆もなく、さらに「中空繊維の機械的強さ」に対して具体的な数値も挙げていない。

【0005】

特許文献3には、ポリスルホン、ポリビニルピロリドン、溶剤からなる紡糸原液にポリグリコール類を添加することにより得られる、高血栓性に優れた中空糸膜を開示しているが、一般的な性能の記述に終始し、本願の様に低分子蛋白の透過率が高く、アルブミンの除去量が極めて少ない高分画性透析膜については記述も示唆もない。また、中空糸膜の破断強度及び伸度に対する記述も示唆もない。

【0006】

一方、特許文献4には、製膜条件をコントロールして、選択分離層である緻密層を厚くすることによって、多層での濾過を可能にし、選択分離能を高める方法を開示している。この方法によれば、低分子蛋白が十分除去できる程に孔径が大きにもかかわらず、アルブミンのリークを抑えることが可能である。しかし、本文献に記載の方法は、アルブミンの篩係数に着目しているのみであり、本発明のように中空糸膜への蛋白の吸着についてなんら言及していない。本発明者らの検討の結果、中空糸膜への蛋白吸着量はアルブミンの生体からの漏洩という点で無視できない事が明らかとなった。また、本文献には、中空糸膜の破断強度及び伸度に対する記述も示唆もない。

【0007】

近年、長期合併症の原因として、 $\beta 2$ マイクログロブリン、 $\alpha 1$ マイクログロブリン等の低分子蛋白が挙げられ、これらを血液から効率よく除去できる高性能な人工透析用の血

液処理器が望まれている。一方では、有用タンパクであるアルブミンの除去量を低く抑える必要がある。しかし、従来の技術では、アルブミンの吸着除去という視点が欠けていたため、生体からの除去量を少なくする目的において十分な検討がなされていなかった。さらに、臨床現場においては、血液処理器使用中における血液のリークの危険性が問題になっているが、これに対しても十分な検討がなされていなかった。

【特許文献1】特開平4-300636号公報

【特許文献2】特公平5-54373号公報

【特許文献3】特開平6-165926号公報

【特許文献4】特開平10-243999号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、前記従来技術の問題点に鑑みて、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに高い破断強度及び伸度を兼ね備えた高分画性能の中空糸膜及びその製造方法を提供する事を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討した結果、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに、高い破断強度及び伸度を兼ね備えた透析膜を提供できる事を見出した。すなわち本発明は、以下に関するものである。

(1) 疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜であって、

(a) 重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン水溶液を用いた濾過試験において、ポリビニルピロリドンの篩係数が45%以上である

(b) 牛血清を用いた濾過試験において、アルブミンの篩係数が0.6%以下で、且つ、中空糸膜への蛋白吸着量が $65\text{ mg/m}^2$ 以下である

(c) 中空糸膜の破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 以上で、伸度が60%以上であることを特徴とする中空糸膜。

(2) (d) 緻密層の厚さが $1\sim 5\text{ }\mu\text{m}$ である

(e) 中空糸膜中のポリビニルピロリドン濃度が3~5重量%である

前記(1)に記載の中空糸膜。

(3) 疎水性高分子がポリスルホン系樹脂、親水性高分子がポリビニルピロリドンである上記(1)または(2)に記載の中空糸膜。

(4) クリンプ形状が付与されている上記(1)~(3)のいずれかに記載の中空糸膜。

(5) (a) 疎水性高分子と親水性高分子及び溶剤を含む紡糸原液を中空内液とともに紡口から吐出する工程

(b) 吐出した原液を凝固させる工程

(c) 凝固した中空糸膜を乾燥する工程

を含む中空糸膜の製造方法において、

(d) 紡糸原液中のPSfに対するPVPの混合比率が0.2~0.5であること

(e) 紡口から吐出された中空糸膜が落下する落下部の、溶剤ガス濃度が $150\text{ ppm}$ 以上 $1000\text{ ppm}$ 以下、温度が $30\sim 80^\circ\text{C}$ 、湿度が40~60%であること

(g) 凝固浴温度が $80^\circ\text{C}$ 以上 $100^\circ\text{C}$ 以下であること

を特徴とする中空糸膜の製造方法。

(6) 紡糸から乾燥までの工程において、中空糸一本にかかるテンションを2.5g未満とする請求項5に記載の中空糸膜の製造方法。

【0010】

【発明の効果】

【0011】

本発明により、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少な

く、さらに、高い破断強度及び伸度を兼ね備えた医療透析用中空糸膜を提供する事ができるようになった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

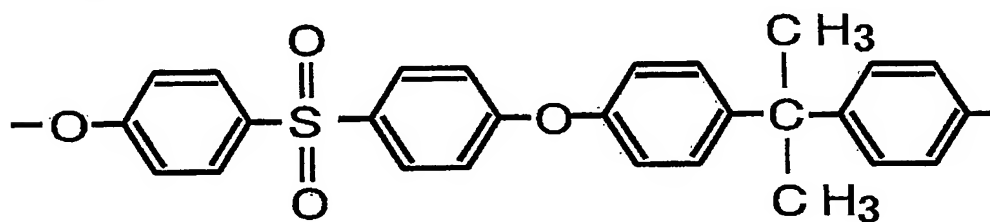
以下、本発明について詳細に説明する。

本発明で言う疎水性高分子は、ポリスルホン、ポリアミド、ポリイミド、ポリフェニルエーテル、ポリフェニレンスルフィド、ポリエステルポリマーアロイなど殆どのエンジニアリングプラスチックを用いる事ができるが、生体適合性、耐久性、等の観点でポリスルホンを用いるのが好ましい。

ポリスルホン（以下、PSf）とは、スルホン結合を有する高分子結合物の総称であり特に規定するものでないが、例を挙げると以下に示される繰り返し単位をもつポリスルホン系ポリマー樹脂が広く市販されており、入手も容易なため好ましく用いられる。

【0013】

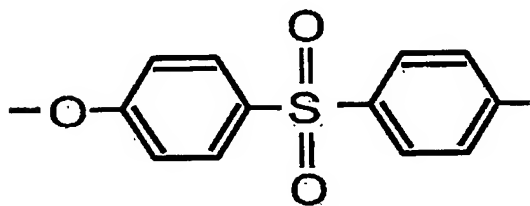
【化1】



または

【0014】

【化2】



【0015】

前者の構造を持つポリスルホン系ポリマー樹脂はソルベイ社より「ユーデル」の商標名で、またビー・エー・エス・エフ社より「ウルトラゾーン」の商標名で市販されており、重合度等によっていくつかの種類が存在する。

【0016】

また、本発明の親水性高分子は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、デンプン及びその誘導体、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースなどの水溶性セルロース誘導体で使用でき、これらを組み合わせて使用することも可能である。しかし、紡糸の安定性や親水性高分子とPSfとの親和性の観点から、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ、なかでもポリビニルピロリドンの使用が最も好ましい。ポリビニルピロリドン（以下、PVPという）は、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ビー社より「プラスドン」の商標名で、また、ビー・エー・エス・エフ社より「コリドン」の商標名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のものがある。

【0017】

本発明では、低分子蛋白の透過性能の指標として、重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン（以下、PVPという。）の篩係数を測定した。なお、ここでいう低分子蛋白とは、長期合併症の原因となるβ2マイクログロブリンとα1マイクログロブリン等のことである。このPVPの篩係数は、β2マイクログロブリンの篩係数、α1マイクログロブ

リンの篩係数と正の相関を有しており、中空糸膜の孔径を測定する指標として有効である。また、水系評価の為、常に安定した数値を出す事ができる。

#### 【0018】

一方、 $\beta 2$ マイクログロブリン及び $\alpha 1$ マイクログロブリンの血清系の篩係数、若しくは血漿系の篩係数を直接測定する場合、操作が煩雑になるだけではなく、血清ロットにより、蛋白吸着量等が変化する為、測定毎にばらつき、実用的でない。この理由は定かではないが、血清ロット若しくは血漿ロットにより、膜と蛋白質との相互作用が変化する為ではないかと思われる。本発明では上記理由により、中空糸膜の孔径を測定する指標としてPVPの篩係数を測定する方法を採用した。必要な低分子蛋白の透過性能を得るには、PVPの篩係数が45%以上必要で、好ましくは50%以上である。

#### 【0019】

尚、本発明でいうPVPの篩係数は以下のように測定することにより求められる。まず、中空糸膜をサンプリングして有効長18cmのミニモジュールを作成する。尚、ミニモジュールを構成する中空糸膜は湿潤状態でも乾燥状態でも構わない。これに1/15 (mol/L) の燐酸緩衝溶液に溶解した重量平均分子量約4万のPVP (K-30; ISP社製) 3重量%水溶液を通液しながら、膜間圧力差200mmHg、線速1cm/秒、温度25℃にてフロー法で濾過を行う。この際の元液と濾液から次の式(1)で求められる値をPVPの篩係数と定義する。

$$\text{PVPの篩係数} = (\text{濾液のPVP濃度} / \text{元液のPVP濃度}) \times 100 (\%) \quad (1)$$

尚、ここで濾液は通液後20分から25分の5分間サンプリングする事とする。

#### 【0020】

一方、上記のように中空糸膜の平均孔径を大きくすることで、低分子蛋白の透過性能を高くすると、必然的に、アルブミンの篩係数も上がってしまう。これは、中空糸膜の孔径には通常、ある程度の分布が存在し、平均孔径を上げることによってアルブミンが通過できる孔の数も増加してしまうからである。このようなアルブミンの篩係数の増大を防ぐため、従来技術では、中空糸膜の選択分離層である緻密層を厚くすることによって、多層での濾過を可能にし、選択分離能を高めることを行ってきた。しかし、このように、緻密層を厚くした場合、蛋白の中空糸膜への吸着量が、アルブミンの生体からの漏洩という観点で無視できない程多い事が本発明者らの検討により分かった。これは、蛋白の中空糸膜への吸着が主に緻密層で起きる為であると推測される。従って、本発明の課題を解決するためには、中空糸膜の緻密層を厚くすることなしに、アルブミンの篩係数を維持あるいは下げることが必要であり、本発明では中空糸膜の孔の分布を抑えることにより前記課題を解決した。

中空糸膜の孔の分布を抑える手段については中空糸膜の製造方法として後述する。

#### 【0021】

本発明でいう高分画性透析膜とは、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少ない透析膜のことである。ここで、このアルブミンの除去量は、アルブミンの篩係数に起因して濾過によって除かれるアルブミンの総量と中空糸膜に吸着するアルブミンの総量の和である。

#### 【0022】

従って、アルブミンの除去量を小さくするには、アルブミンの篩係数を小さくし膜を透過する量を減らすこと、且つ、アルブミン(蛋白)の中空糸膜への吸着量を少なくする必要がある。アルブミンの篩係数は0.6%以下が好ましく、0.4%以下がさらに好ましい。蛋白の中空糸膜への吸着量は、 $65 \text{ mg/m}^2$  であることが必要であり、好ましくは $60 \text{ mg/m}^2$  以下、さらに好ましくは $50 \text{ mg/m}^2$  以下である。

#### 【0023】

本発明においてアルブミンの篩係数、中空糸膜への蛋白吸着量は以下のように測定することにより求められる。篩係数の測定にあたっては、生理食塩水を加えて総タンパク濃度を $6.5 \text{ g/dl}$  に調整した牛血清を元液とし、これを線速 $0.4 \text{ cm/秒}$  でミニモジュールに通液し、膜間圧力差 $25 \text{ mmHg}$  の圧力をかけて濾液を採取する。尚、元液と測定環

アルブミンの篩係数=

尚、篩係数は60分間通液後の値を使用する。

また、中空糸膜への蛋白吸着量は、アルブミンの篩係数を測定し終わったミニモジュールを使用して測定する。まず、そのミニモジュールから14 cmの中空糸膜を150本抜き取り、2~3 mmの長さにカットしサンプル瓶に入れる。その後、中空糸膜の中空内部及び膜厚部分に含まれている牛血清を洗うために、サンプル瓶に生理食塩水を入れ、30分放置した後廃液する。この作業を3回繰り返して、洗浄完了とする。洗浄後の中空糸膜が入ったサンプル瓶に、0.1 (mol/L) の磷酸緩衝溶液に1重量%のラウリル硫酸ナトリウムを加えた溶液(SDS溶液)を5 ml加え、4時間攪拌を行い、中空糸膜に吸着していた蛋白を遊離させる。攪拌後、SDS溶液中の蛋白の濃度をBCG法によって求め、次式(3)から中空糸膜への蛋白吸着量を算出する。

中空糸膜への蛋白吸着量 = SDS 溶液中に遊離した蛋白の量 / 使用したミニモジュールに含まれる中空糸膜の内表面積の総和・・・(3)

【0025】  
 蛋白の中空糸膜への吸着量を  $65 \text{ mg/m}^2$  以下にするためには、まず、中空糸膜の緻密層の厚みを  $1 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$  に、好ましくは  $1 \mu\text{m} \sim 3 \mu\text{m}$  にする必要がある。この範囲より緻密層が薄い場合には、アルブミンの篩係数を制御する事ができず、この範囲より厚い場合には、蛋白の中空糸膜への吸着量が多くなる。ここで述べる緻密層の厚みは、次のように測定される。中空糸膜断面の透過型電子顕微鏡の像を一定の幅で区切り、画像解析を行い、ポリマー部分が占める割合（組織率）を求め、この操作を中空糸膜内側から中空糸膜外側に向けて行くと、中空糸膜断面方向での組織率の分布が判明する。画像解析の幅を  $0.5 \mu\text{m} \sim 1.0 \mu\text{m}$  として画像解析したとき、組織率の最も高かった値から、30%以内の範囲にある部分と定義し、その厚みを測定する。

中空糸膜への蛋白吸着量を小さくする次の方法は、中空糸膜中のPVPの濃度を適当な範囲に設定する事である。中空糸膜中のPVPの濃度が低い場合、疎水性の効果が強くなり蛋白の吸着が促進される。一方、中空糸膜中のPVPの濃度を高くすると、中空糸膜からのPVPの溶出が無視できない、中空糸膜の強度及び伸度物性が低下する等の問題が生じる。従って、中空糸膜中のPVPの濃度は3.0重量%~5.0重量%にする事が必要である。

ここで述べる中空糸膜中のPVPの濃度は、以下のように測定することにより求められる。事前に乾燥された中空糸膜0.1gを、N-メチル-2-ピロリドン2ccに完全に溶解する。次に、その溶液に55℃の注射用蒸留水を99ccを加え攪拌し、注射用蒸留水中にPVPを抽出させる。この水溶液中のPVPを、GPC（ゲルパーミエーションクロマトグラフィー）にて定量する。事前に、測定する中空糸膜の原料に使われているPSfとPVPを、所定の割合で混合し、上記と同様な操作を行い、PSfとPVPとの混合割合と、GPCでのPVPのピークエリアとの相関をとり、検量線を作成する。この検量線を利用して、中空糸膜中のPVPの濃度を算出することができる。

以上のように、中空糸膜よりなる高分画性透析膜にとって、PVPの篩係数、アルブミンの篩係数、中空糸膜への蛋白の吸着量は重要な性能である。一方で、中空糸膜の強度及び伸度も重要な物性となる。強度及び伸度が低い場合には中空糸膜に容易に欠陥が生じ、血液のリーク等の危険性が高まるためである。したがって、中空糸膜において破断強度は $60 \text{ kg/cm}^2$ 以上、伸度は60%以上が必要で、好ましくは、破断強度は $70 \text{ kg/cm}^2$ 以上、伸度は60%以上が望ましい。



$\text{cm}^2$  以上、伸度は 65% 以上である。

#### 【0029】

尚、本発明でいう破断強度と伸度は以下のように測定することにより求められる。島津製作所製の引っ張り試験機 (EZ Test series) を用い測定する。この試験機に、乾燥した 1 本の中空糸膜をチャックを用いて固定する。この際、中空糸膜の長さは 20 cm である。また、得られる中空糸膜が湿潤状態であった場合、熱風を送風する乾燥機を用い約 90℃ の温度で、測定前に中空糸膜を乾燥する。30 cm/分の速度で中空糸膜を引っ張り、中空糸膜が破断したときの応力と伸びを測定する。中空糸膜が破断したときの応力を、中空糸膜断面積で除した値を破断強度とし、中空糸膜が破断したときの伸びを、測定前の中空糸膜の長さである 20 cm で除した値を伸度とする。

#### 【0030】

一方、中空糸膜の形態としては、血液透析に用いる際の拡散効率の観点から、クリンプが付与されている方が好ましい。クリンプ形状は波長と振幅で規定され、それぞれ図 1 に示すように定義する。波長は 2 mm ~ 20 mm が好ましく、さらに好ましくは 4 mm ~ 8 mm である。一方、振幅は 0.1 mm ~ 5 mm が好ましく、さらに好ましくは 0.2 mm ~ 1 mm である。なお、いうまでもなく、本発明の第 1 の特徴である、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少ないという性質に関しては、クリンプの有無、及びクリンプの形状によって特に限定されるものではない。

#### 【0031】

本発明における中空糸膜の製造方法は、疎水性高分子と親水性高分子及び溶剤を含む紡糸原液を中空内液とともに紡糸口金から吐出する工程、吐出した原液を凝固させる工程、凝固した中空糸膜を乾燥する工程を少なくとも含む。つまり、従来一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術を応用する。まず、疎水性高分子と親水性高分子を両方に共通溶媒に溶解し、均一な紡糸原液を調整する。特に、疎水性高分子が PSf であり、親水性高分子が PVP である場合、共通溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド (以下、DMAC)、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等の溶媒、あるいは上記 2 種以上の混合液からなる溶媒が挙げられる。なお、孔径制御のため、紡糸原液には水などの添加物を加えても良い。

#### 【0032】

次に、チューブインオリフィス型の紡糸口金を用い、該紡糸口金のオリフィスから紡糸原液を、チューブから該紡糸原液を凝固させる為の中空内液とを同時に空中に吐出させる。中空内液は水、または水を主体とした凝固液が使用でき、一般的には紡糸原液に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば、0 ~ 60 重量% の DMAC 水溶液などが用いられる。紡糸口金から中空内液とともに吐出された紡糸原液は、空走部を走行させ、紡糸口金下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ導入、浸漬して凝固を完了させる。凝固浴への浸漬の後、中空糸膜は精錬工程を経た後、乾燥機に導入され、乾燥後、巻き取られ、中空糸膜を得る。この時、中空糸膜にクリンプを付与すると、血液透析に用いる時、拡散性能発現を効率的に行う事ができて好ましい。尚、ここでは湿潤状態の中空糸膜を切断後、束状とした後、乾燥しても構わない。

#### 【0033】

PVP の篩係数が 45% 以上で、アルブミンの篩係数を 0.6% 以下になるような分画性の良い中空糸膜を製膜するには、乾燥前 (湿潤状態) の中空糸膜の孔径が小さくなくてはならない。湿潤状態の中空糸膜は、乾燥により構造変化をうけるが、この構造変化が不適切な場合、アルブミンの中空糸膜からの漏出に繋がるからである。従って、具体的には、乾燥前の中空糸膜の PVP 篩係数は 95% 以下であることが必要で、90% 以下が好ましい。このように、中空糸膜乾燥前後の構造変化、言い換えれば、湿潤状態から乾燥状態への構造収縮を小さく押さえる必要があるが、そのためには、後述する方法の他、紡速を遅くする事や、紡糸原液のポリマー濃度を高くする事によって、中空糸膜の強度及び伸度を高くする方法があげられる。

#### 【0034】

構造収縮を小さく押さえる方法は、凝固浴の温度を高くすることであり、80℃以上、好ましくは85℃以上、さらに好ましくは90℃以上である。その機序については明確ではないが、凝固浴を高温にして紡糸を行った場合、中空糸膜の孔径が大きくなるため、平均孔径を制御するために、中空内液中の溶剤濃度を落とす必要がある。そうすると、中空剤の凝固力が強くなり、空走部でより強固な緻密層が形成される。その為、構造収縮が抑えられると推測される。一方、凝固浴温度が高過ぎる場合、作業性が著しく悪化するため、100℃以下であることが好ましい。

#### 【0035】

構造収縮を小さく押さえるもう一つの重要な要素は、落下部の溶剤(DMAC)ガス濃度である。紡口から吐出された中空糸膜は落下部走行中に相分離により、構造形成されるが、落下部の温度、湿度のみならず溶剤ガス濃度が構造形成に及ぼす影響が大きい事を新たに見出した。本発明において、落下部とは、紡口から凝固浴までの中空糸膜が移送される全ての領域をいう。落下部の溶剤濃度が低い場合、構造収縮が大きくなる方向にあり、エアプロセッサ等で温湿度をコントロールした風を落下部に導入する時に顕著である。この理由は定かではないが、落下部での糸外表面からの溶剤の蒸発が顕著になり、外表面のポリマー濃度が上昇した状態で凝固浴に入る為、より大きな収縮力が働くものと考えられる。

#### 【0036】

一方、落下部に溶剤ガスを導入した場合、構造収縮が少なくなる。これは、糸外表面近傍のガスの拡散層が厚くなる影響で糸からの溶剤ガスの蒸発が少なくなり、凝固浴での収縮を抑えるためと推測される。落下部での最適な溶剤ガス濃度は150ppm以上1000ppm以下である。150ppm以下では構造収縮を抑える事が困難であり、1000ppm以上では作業環境の悪化や糸外表面側の未凝固が問題となる。

#### 【0037】

溶剤ガス濃度の測定方法はガス検知管、ガス検知器、ガスクロマトグラフィー等で測定可能だが、ガス検知管での測定が容易で好ましい。落下部での溶剤濃度をこの範囲にするためには、落下部を密閉し、その中に溶剤ガスを導入する、凝固浴の溶剤濃度を上げる、落下部フード内に溶剤を供給する等の方法があるが、いずれの方法を用いても、また、組み合わせ使用しても構わない。

#### 【0038】

また、外表面の開孔の観点から落下部の温度は30℃～80℃、湿度は40%～60%を同時に達成するのが好ましい。さらに、落下部での相分離を進行させる為、落下長は30cm以上90cm以下にするのがよい。また、ここで言う落下長とは紡口から凝固浴までの距離の事を言い、落下部とは、紡口から凝固浴までの雰囲気を行い、落下部フードとは落下部の囲いの事を言う。

#### 【0039】

一方、中空糸膜への蛋白吸着量を低減させるため、緻密層の厚みを適当な範囲に設定するには、中空内液の組成、紡糸原液粘度、吐出時の紡糸原液の温度などを適宜に決定する必要がある。例えば、中空内液中のPSfに対する貧溶剤の量が低いと、凝固力が弱くなるため穏やかに凝固が進み、緻密層は疎で厚い構造になる。逆に、中空内液中のPSfに対する貧溶剤の量が高いと、緻密層は密で薄い構造となる。紡糸原液粘度が高い場合には、凝固時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件で粘度が低い場合に比べて、緻密層は厚くなる。逆に、吐出時の紡糸原液の温度が高い場合には、凝固時にPSfの移動が促進され、同条件で紡糸原液の温度が低い場合に比べ、緻密層が薄くなる。その他、紡糸ドラフトや、紡糸口金から凝固浴までの空走部の距離、紡糸口金のサイズ、紡速などにも影響され、膜の透過性能との兼ね合いや、強伸度、目的等を考慮して組み合わせる必要がある。

#### 【0040】

また、中空糸膜への蛋白吸着量を低減させるため、中空糸膜中のPVPの濃度を適当な範囲に設定するには、紡糸原液中のPSfに対するPVPの混合比率を0.2～0.5に

する必要がある。

#### 【0041】

中空糸膜の強度及び伸度を向上させるためには、製膜工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションを小さくする必要がある。通常、孔径の増加に伴い中空糸膜の強度及び伸度は低下する。これは、中空糸膜中の空孔率が増加することに起因すると推測される。本発明では、張力変動を緩和し、一定張力で巻き取る装置を使用する事等により、紡糸から乾燥までの全工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションを小さくするようにした結果、孔径が大きいにも関わらず強度や伸度が十分高い中空糸膜が製造できることを見出した。この際、紡糸から乾燥までの全工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションの最大値は2.5g未満であることが好ましく、0.1g~2.5gがより好ましい。この理由は定かではないが、従来技術では工程内で中空糸膜が延伸されて、強度、伸度が低下していたのではないかと、工程内でのテンションが小さいほど、膜中のポリマー同士が密に結びつき、同一空孔率であっても強度や伸度が大きくなるのではないかと、事等が推測される。

#### 【0042】

なお、クリンプの付与の方法については、中空糸膜を回転した2つのギアの間隙間に連続的に供給しながら、ギアの型を付与する方法や、ボビンに巻き取った中空糸膜を熱処理することによりクリンプ形状を付与する方法などがあるが、特にこれらに限定されるものではない。

以下に実施例及び比較例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら限定されるものではない。

#### 【実施例1】

##### 【0043】

PSf (ソルベイ社製、P-1700) 17重量部、PVP (アイ・エス・ピー社製、K-90) 4重量部、ジメチルアセトアミド (以下、DMAC) 79重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC 41重量%水溶液を用い、スリット幅50 $\mu$ mの紡糸口金から吐出させた。この際、吐出時の紡糸原液の温度は60℃であった。また、落下部はフードで覆い、DMACのガスを導入し、落下部のDMACガス濃度を470ppmになるように調整した。次に50cm下方に設けた水よりなる90℃の凝固浴に浸漬し、30m/分の速度で凝固、精練を行った後、乾燥機に導入し、160℃で乾燥後、中空糸膜を巻き取った。製膜工程において中空糸膜にかかるテンションの最大値は2.3gであった。尚、乾燥後の膜厚を45 $\mu$ m、内径を200 $\mu$ mに合わせるように紡糸原液、中空内液の吐出量を調整した。得られた中空糸膜で、ミニモジュールを作成して、PVPの篩係数及び、アルブミンの篩係数の測定ならび膜への蛋白吸着量の測定を行った。尚、使用したPVPのK値は30.5であった。また、破断強度、伸度、緻密層の厚さ、膜中のPVP濃度についても測定した。その結果、得られた中空糸膜は、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに高い破断強度及び伸度を兼ね備えた高分画透析膜であった。測定結果を表1に示す。

#### 【実施例2】

##### 【0044】

PSf (ソルベイ社製、P-1700) 18重量部、PVP (アイ・エス・ピー社製、K-90) 7重量部、ジメチルアセトアミド (以下、DMAC) 75重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC 44%水溶液を用い、スリット幅50 $\mu$ mの紡糸口金から吐出させた。以下実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに高い破断強度及び伸度を兼ね備えた高分画透析膜であった。測定結果を表1に示す。

#### 【実施例3】

##### 【0045】

PSf (ソルベイ社製、P-1700) 16重量部、PVP (アイ・エス・ピー社製、K-90) 3.5重量部、ジメチルアセトアミド (以下、DMAC) 81.5重量部から

なる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC 46%水溶液を用い、スリット幅  $50\mu\text{m}$  の紡糸口金から吐出させた。以下実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに高い破断強度及び伸度を兼ね備えた高分画透析膜であった。測定結果を表1に示す。

【比較例1】

【0046】

凝固浴の温度を  $75^{\circ}\text{C}$  にした以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、PVPの篩係数が45%未満となる性能であった。測定結果を表1に示す。

【比較例2】

【0047】

凝固浴の温度を  $75^{\circ}\text{C}$  にした以外は実施例3と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、アルブミンの篩係数が0.6%を超える性能であった。測定結果を表1に示す。

【比較例3】

【0048】

落下部フード内を密閉し、DMACガスを導入しなかった以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。落下部フード内のDMAC濃度は90ppmだった。得られた中空糸膜は、アルブミンの篩係数が0.6%を超える性能であった。測定結果を表1に示す。

【比較例4】

【0049】

落下部フード内を密閉し、落下部フード内でDMACをガラス容器に入れて炊き上げ、落下部内DMAC濃度を1500ppmになるようにDMAC量を調整した。中空糸膜は直接凝固浴に浸漬するようにガラス容器の位置を調整し、それ以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は固着気味で、約50%程度の確率で乾燥時、中空潰れが発生したため、性能測定を省略した。糸外表面を走査型電子顕微鏡で観察したところ、孔が小さく、数も少なかった。中空糸膜外表面のDMAC濃度が高すぎた影響と思われる。

【比較例5】

【0050】

PSf (ソルベイ社製、P-1700) 21重量部、PVP (アイ・エス・ピー社製、K-90) 3重量部、ジメチルアセトアミド (以下、DMAC) 79重量部にした以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、中空糸膜への蛋白吸着量が  $65\text{mg}/\text{m}^2$  を超え、中空糸膜中のPVP濃度が3重量%未満であった。測定結果を表1に示す。

【比較例6】

【0051】

製膜工程において中空糸膜にかかるテンションの最大値を  $2.8\text{g}$  にした以外は、実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。得られた中空糸膜は、破断強度が  $60\text{kg}/\text{cm}^2$  未満で、伸度が60%未満であった。測定結果を表1に示す。

【比較例7】

【0052】

旭メディカル社製人工腎臓APS-150U (ロット番号L37L7U-T) を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、PVPの篩係数が45%未満で、伸度が60%未満であった。測定結果を表1に示す。

【比較例8】

【0053】

旭メディカル社製人工腎臓APS-150MD (ロット番号022H2Q-M) を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、PVPの篩係数が45%未満で、中空糸膜への蛋白吸着量が  $65\text{mg}/\text{m}^2$  を超え、緻密層

の厚みが $5\mu$ を超え、中空糸膜中のPVP濃度が5重量%を超え、破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 未満で、伸度が60%未満であった。測定結果表1に示す。

【比較例9】

【0054】

旭メディカル社製人工腎臓APS-130S（ロット番号01777E-A）を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、中空糸膜への蛋白吸着量が $65\text{ mg/m}^2$ を超え、緻密層の厚みが $5\mu$ を超え、中空糸膜中のPVP濃度が5重量%を超え、破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 未満で、伸度が60%未満であった。測定結果表1に示す。

【比較例10】

【0055】

旭メディカル社製人工腎臓APS-180E（ロット番号018H8R-M）を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、アルブミンの篩係数が0.6%を超え、中空糸膜への蛋白吸着量が $65\text{ mg/m}^2$ を超え、緻密層の厚みが $5\mu$ を超え、中空糸膜中のPVP濃度が5重量%を超え、破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 未満で、伸度が60%未満であった。測定結果表1に示す。

【比較例11】

【0056】

フレゼニウス社製人工腎臓FPX140（ロット番号CLU291）を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、PVPの篩係数が45%未満であった。測定結果表1に示す。

【比較例12】

【0057】

東レ社製人工腎臓BS-1.6UL（ロット番号00940110）を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、アルブミンの篩係数が0.6%を超え、破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 未満で、伸度が60%未満であった。測定結果表1に示す。

【比較例13】

【0058】

フレゼニウス-川澄社製人工腎臓PS-1.6UW（ロット番号093355）を解体し、ミニモジュールを作成し、実施例1と同様の測定をおこなった。この中空糸膜は、PVPの篩係数が45%未満であった。測定結果表1に示す。

【表1】

	PVPの割合 (%)	albumin (%)	蛋白吸着量 (mg/m <sup>2</sup> )	膜厚の厚さ (μ)	膜中のPV P濃度 (質量%)	破断強度 (kg/cm <sup>2</sup> )	伸度 (%)	クリンプの有無	クリンプ波長 (mm)	クリンプ幅 (mm)	凝固温度 (°C)	落下部の溶剤ガス濃度 (ppm)	結合原液中のPSIに対するPVPの混合比率	工程内でのテンション (g)
実施例1	50.5	0.10	30	3.0	4.0	70.7	71	有	8	0.2	90	470	0.24	2.3
実施例2	47.5	0.15	55	4.5	4.6	67.7	65	有	8	0.3	90	470	0.39	2.3
実施例3	65.3	0.51	24	1.5	3.3	61.5	81	有	—	—	90	470	0.22	2.3
比較例1	30.2	0.05	35	3.0	4.5	76.9	72	有	8	0.2	75	470	0.24	2.3
比較例2	45.1	0.61	30	2.0	3.8	61.5	65	有	—	—	75	470	0.22	2.3
比較例3	48.7	0.65	49	3.0	4.2	67.7	68	有	8	0.2	90	90	0.24	2.3
比較例4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90	1500	0.24	2.3
比較例5	46.0	0.20	85	3.0	2.7	76.9	61	有	8	0.2	90	470	0.14	2.8
比較例6	51.2	0.28	32	3.0	3.9	55.4	55	有	8	0.2	90	470	0.24	2.8
比較例7	33.0	0.15	49	2.5	4.1	80.0	55	有	—	—	—	—	—	—
比較例8	39.6	0.03	66	10.5	5.8	58.5	41	無	—	—	—	—	—	—
比較例9	47.0	0.19	69	10.0	5.6	58.5	40	無	—	—	—	—	—	—
比較例10	61.9	0.80	72	10.0	5.3	58.0	40	無	—	—	—	—	—	—
比較例11	34.0	0.20	50	2.5	4.1	67.7	60	有	7	0.1	—	—	—	—
比較例12	63.1	1.56	53	3.0	0	58.5	44	無	—	—	—	—	—	—
比較例13	39.0	0.17	57	2.5	3.8	80.0	77	有	10	0.2	—	—	—	—

## 【産業上の利用可能性】

## 【0059】

本発明の高分画透析膜は人工透析の際用いられ、不要物質である低分子蛋白を効率よく除去する一方、有用蛋白であるアルブミンの漏出を極力抑えることができる分子量分画性の極めて良好な中空糸膜であり、さらに高い破断強度及び伸度を備えているので、これを用いた血液処理器は、その使用中、血液のリークの危険性が少なく、効果的で安全な透析医療の実現に貢献できる。

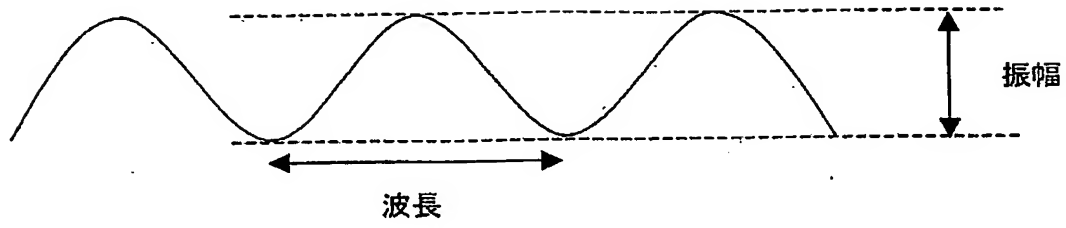
## 【図面の簡単な説明】

## 【0060】

【図1】 本発明のクリンプ形状を表した図

【書類名】図面

【図 1】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】低分子蛋白の透過性能が高く、且つ、アルブミンの除去量が極めて少なく、さらに高い破断強度及び伸度を兼ね備えた中空糸膜の提供。

【解決手段】疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜であって、

(a) 重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン水溶液を用いた濾過試験において、ポリビニルピロリドンの篩係数が45%以上である

(b) 牛血清を用いた濾過試験において、アルブミンの篩係数が0.6%以下で、且つ、中空糸膜への蛋白吸着量が $65\text{ mg/m}^2$ 以下である

(c) 中空糸膜の破断強度が $60\text{ kg/cm}^2$ 以上で、伸度が60%以上であることを特徴とする中空糸膜。

【選択図】選択図なし



## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-386582
受付番号	50301895556
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年11月18日

&lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年11月17日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 1 6 8 0 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 8 年 6 月 1 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1

氏 名

旭メディカル株式会社

2. 変更年月日

2 0 0 4 年 1 0 月 1 日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1

氏 名

旭化成メディカル株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017082

International filing date: 17 November 2004 (17.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-386582  
Filing date: 17 November 2003 (17.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse